



UNIVERSIDAD DEL AZUAY

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PREVIO A LA OBTENCIÓN DE TÍTULO DE MÉDICO

***NIVELES SÉRICOS DE PARATHORMONA Y FUNCIÓN RENAL EN
PACIENTES DEL HOSPITAL “JOSÉ CARRASCO ARTEAGA”***

Autores: Víctor Sacoto, Esteban Lucero.

Director de tesis: Franklin Mora M.D

Asesor metodológico: Fray Martínez M.D

OCTUBRE, 2013

Agradecimiento

Queremos agradecer de manera especial a la Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay, a sus autoridades que acertadamente la dirigen, a los docentes que compartieron su conocimiento para nuestra superación y a nuestros Padres que han sido los pilares fundamentales en este arduo recorrido.

NIVELES SÉRICOS DE PARATOHORMONA Y FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL “JOSÉ CARRASCO ARTEAGA”

Sacoto Víctor ¹, Lucero Esteban ¹, Mora Franklin M.D ², Martínez Fray M.D ³

1. Estudiantes de la Facultad de Medicina Universidad del Azua

2. Nefrólogo. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social

3. Profesor de Investigación y bioestadística. Universidad del Azuay.

RESUMEN

Introducción La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) produce varias complicaciones, una de ellas es el hiperparatiroidismo secundario (HPTS) que se manifiesta principalmente en el grado 2-3 de la enfermedad. Esta patología tiene consecuencia negativa a nivel orgánico, social y económico; por lo que la medición de paratohormona (PTH), fósforo y calcio sérico permite hacer un diagnóstico oportuno evitando un deterioro mayor de salud.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo buscando establecer los niveles séricos de PTH, calcio y fósforo, según el grado de IRC en pacientes del hospital José Carrasco Arteaga durante el periodo 2008 – 2011, además de caracterizar a la población según las variables sexo y edad.

Resultados La PTH muestra una relación inversamente proporcional en relación al filtrado glomerular (Correlación de Pearson -0.34 , $p<0.0001$). En cuanto a la distribución según sexo de los diferentes grados de IRC se observa una predominancia de la enfermedad en el sexo masculino entre el rango de edad 61-80 años.

Conclusión A partir de un filtrado glomerular igual o inferior a $75\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$ la PTH sérica sobrepasa el valor normal. Se observa una hiperfosfatemia a partir de un filtrado menor a $46\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$. Los valores de calcio se mantienen dentro de la normalidad.

Palabras clave: Insuficiencia Renal Crónica (IRC), Hiperparatiroidismo Secundario (HPTS), Paratohormona (PTH), Coeficiente de Correlación (CC).

ABSTRACT

SERUM PARATHYROID HORMONE LEVELS AND RENAL FUNCTION IN PATIENTS AT "JOSÉ CARRASCO ARTEAGA" HOPITAL

Introduction: Chronic Renal Failure (CRF) produces several complications, one of which is the secondary hyperparathyroidism (SHPT) that occurs primarily in grade 2-3 of the disease. This condition has negative consequences at physiological, social and economic levels; that is why measuring parathyroid hormone (PTH), phosphorus and serum calcium permits to perform an opportune diagnosis avoiding further health deterioration.

Materials and Methods: We performed a descriptive retrospective study in order to analyze the serum PTH levels, calcium and phosphorus, according to the CRF degree of patients at *José Carrasco Arteaga* Hospital during the 2008-2011 period. In addition to this, the study identifies the population according to gender and age.

Results: The PTH shows an inverse relationship of glomerular filtration (Pearson Correlation coefficient 0.34, $p < 0.0001$). As for the distribution of the different degrees of IRC by gender, there is a predominance of the disease in males' 61-80 age range.

Conclusion: Using a glomerular filtration equal or inferior to 75ml/min/m², the PTH exceeds the normal value. Hyperphosphatemia was observed from a filtration lower than 46ml/min/m². Calcium values remain within normal.

Keywords: Chronic Renal Failure (CRF) Secondary hyperparathyroidism (SHPT), Correlation Coefficient (CC)



Translated by,
Lic. Lourdes Crespo

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC) se define como la pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular expresada por una reducción del aclaramiento de creatinina estimado $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; o por la presencia de daño renal persistente durante al menos 3 meses, con la pérdida para llevar a cabo funciones depurativas, excretoras, reguladoras y endocrino-metabólicas.¹⁻²

Los estadios de la Insuficiencia Renal Crónica son los siguientes:²

Estadio	FG ml/min/1.73m ²
1	90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15

La IRC conlleva alteraciones en los mecanismos de control de calcio, fósforo y de la vitamina D. Estas alteraciones desarrollan un hiperparatiroidismo secundario que repercute a nivel óseo constituyendo un síndrome clínico denominado por la KDIGO ("Kidney Disease Improving Global Outcomes") como Insuficiencia Renal Crónica - Desórdenes Óseo Mineral.⁴⁻⁵

Claus. P, encontró que la hiperfosfatemia provoca una mayor síntesis de paratohormona (PTH) y proliferación de glándulas paratiroides; la deficiencia de producción renal de calcitriol provoca menor concentración de calcio ionizado estimulando la PTH, que junto con la hiperfosfatemia, elevarán los niveles de la misma⁴.

Bas. E, en un estudio realizado en pacientes con IRC que no reciben suplementos de calcio, quelantes del fósforo, o análogos de vitamina D demostró que la PTH comenzó a elevarse por encima de los niveles normales cuando el aclaramiento de creatinina cayó por debajo de 70 ml / min/m^2 ⁶, aunque la Sociedad Española de Nefrología menciona que esta elevación sucede cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 60 ml/min/m^2 ⁸. Probablemente hay factores desencadenantes: en primer lugar, un aumento de la carga de fósforo debido a una disminución en la tasa de filtración glomerular; segundo, la masa renal restante no puede producir suficientes

cantidades de calcitriol; lo que provoca disminución del calcio sérico que al no ser detectado por los receptores de Ca (CaR) en la paratiroides es el estímulo para la secreción de PTH.⁵

Por todo lo anteriormente citado, y al no haber estudios descriptivos en el medio local que permitan indicar el momento oportuno para dicha medición en pacientes nefróticos crónicos, que cada vez son más según los datos del INEC en los últimos años; el definir mediante el estudio de investigación realizado, ayuda al clínico a solicitar con oportunidad un examen precoz para el diagnóstico, permitiendo el ahorro de recursos económicos y disminuyendo el número de exámenes a pedir, que de forma directa acarrea un gasto innecesario y molestias al paciente.

El objetivo principal del estudio fue establecer los niveles séricos de PTH, calcio y fósforo según el grado de IRC en pacientes del hospital “José Carrasco Arteaga” (HJCA).

MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, llevado a cabo en la ciudad de Cuenca – Ecuador, comprendido desde Enero 2008- Diciembre 2011.

La recolección de datos se realizó mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de IRC, atendidos en el HJCA durante el periodo 2008 – 2011, de las cuales se obtuvo datos de filiación, como edad y sexo, niveles séricos de PTH integral, urea, creatinina, calcio total y fósforo, además de obtenerse el valor de MDRD con la siguiente fórmula:

$$\text{MDRD} = 175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra}).$$

Los grados de IRC se establecieron según el cálculo de MDRD y se los clasificó en 5 estadios.² Los intervalos de edad empleados para el análisis son los que a continuación se describen: 1-20 años, 21-40 años, 41-60 años, 61-80 años, >80 años.

Los rangos normales de las variables del estudio en el laboratorio de la institución donde se realizó el mismo fueron PTH (12-65pg/ml), calcio (8.1-11.5mg/dl), fósforo (2.7-4.5mg/dl).

Se procedió al almacenamiento de la información en la base de datos de SPSS, con su posterior análisis.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de IRC que tuvieron historia clínica en el HJCA. Se excluyeron aquellas historias clínicas de pacientes con diagnóstico de IRC que no tuvieron la información necesaria, pacientes con patología paratiroidea previa al diagnóstico, y aquellos con patología osteometabólica no relacionada a la enfermedad renal.

Para la realización del estudio se contó con la aprobación de las autoridades del HJCA, quienes permitieron el acceso y la recolección de los datos necesarios.

RESULTADOS

Se estudiaron 131 pacientes; los resultados obtenidos fueron los siguientes.

Tabla 1. Grados de IRC por sexo y grupo etario. Cuenca, 2013.

Sexo de los pacientes	Edad en años	Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4		Grado 5		Total		
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Hombres	21-40 años	1	1.4	3	4.2	4	5.6	1	1.4	9	12.7	18	25.4	
	41-60 años			3	4.2	3	4.2	5	7.0	9	12.7	20	28.2	
	61-80 años			6	8.5	11	15.5	2	2.8	8	11.3	27	38.0	
	>80 años	1	1.4					2	2.8	3	4.2	6	8.5	
	Total			2	2.8	12	16.9	18	25.4	10	14.1	29	40.8	71
Mujeres	1-20 años	1	1.7							2	3.3	3	5.0	
	21-40 años			1	1.7	1	1.7			6	10.0	8	13.3	
	41-60 años	2	3.3	4	6.7	5	8.3	4	6.7	8	13.3	23	38.3	
	61-80 años			4	6.7	6	10.0	4	6.7	11	18.3	25	41.7	
	>80 años					1	1.7					1	1.7	
Total			3	5.0	9	15.0	13	21.7	8	13.3	27	45.0	60	100.0
Total	1-20 años	1	0.8							2	1.5	3	2.3	
	21-40 años	1	0.8	4	3.1	5	3.8	1	0.8	15	11.5	26	19.8	
	41-60 años	2	1.5	7	5.3	8	6.1	9	6.9	17	13.0	43	32.8	
	61-80 años			10	7.6	17	13.0	6	4.6	19	14.5	52	39.7	
	>80 años	1				1	0.8	2	1.5	3	2.3	7	5.3	
Total			5	3.1	21	16.0	31	23.7	18	13.7	56	42.7	131	100.0

Fuente: Historias Clínicas del Hospital José Carrasco Arteaga.

Elaborado por: Grupo de investigación.

La frecuencia de IRC es mayor en hombres, y el número de casos se incrementa de acuerdo a como avanza el grado de la enfermedad, excepto en el grado 4. El número mayor de casos se concentra en el grupo etario entre 61-80 años en ambos sexos.

Tabla 2. Media y Desviación Estándar de MDRD, PTH, Calcio y Fósforo de acuerdo a sexo y grado de IRC

Sexo	Variable	Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4		Grado 5	
		Ā	DS	Ā	DS	Ā	DS	Ā	DS	Ā	DS
Hombres	MDRD	104.7	1.6	78.3	6.5	46.4	6.9	20.3	3.1	7.4	3.1
	PTH	27.8	22.9	83.2	48.3	111.7	95.4	242.4	168.9	496.4	698.7
	CALCIO			8.2	0.6	9.0	0.8	8.0	1.9	8.1	0.9
	FOSFORO			3.1	0.4			5.2	2.4	7.3	2.7
Mujeres	MDRD	109.8	4.0	71.3	9.9	44.9	7.4	22.2	4.1	7.1	3.7
	PTH	61.4	7.5	74.5	38.0	125.3	148.0	105.7	30.6	380.1	495.0
	CALCIO	8.6	0.9	8.7	0.4	8.6	0.8	9.2	0.8	11.4	0.1
	FOSFORO	3.9				7.0	2.2			5.7	2.2
Total	MDRD	107.7	4.1	75.3	8.7	45.8	7.9	21.1	3.6	7.3	3.4
	PTH	48.0	22.3	74.5	43.3	117.4	117.3	181.6	142.8	440.3	606.4
	CALCIO	8.6	0.9	8.4	0.6	8.8	0.8	8.7	1.4	8.4	1.4
	FOSFORO	3.9		3.1	0.4	7.0	2.2	5.2	2.4	6.3	2.4

Las celdas en blanco corresponden a la falta de datos en dichas variables al momento de la recolección.

Fuente: Historias Clínicas del Hospital José Carrasco Arteaga

Elaborado por: Grupo de Investigación

Se observa que mientras MDRD baja en cada grado, la PTH se eleva; los valores de fósforo lo hacen a partir del grado 3.

Tabla 3. Correlación entre Filtrado Glomerular (MDRD) y variables del estudio

Variable	Correlación de Pearson	p
PTH	-0.34	<0.0001
Calcio	0.06	0.57
Fosforo	-0.41	0.008
Urea	-0.67	<0.0001
Creatinina	-0.74	<0.0001

Fuente: Historias Clínicas del Hospital José Carrasco Arteaga

Elaborado por: Grupo de Investigación

Existe correlación negativa entre el filtrado glomerular con las variables PTH, urea, creatinina y fósforo. Todas estas correlaciones son significativas.

DISCUSIÓN

El presente estudio contó con los pacientes con IRC que tenían registrados niveles séricos de PTH, lo que explica la mayor frecuencia de pacientes en el estadio 5, y el bajo número en el estadio 1.

El HPTS es una complicación frecuente en el paciente nefrótico crónico, observándose una elevación sérica de la PTH a partir de un filtrado glomerular inferior a 70ml/min/m² ⁶, que corresponde a un estadio 2; aunque la Sociedad Española de Nefrología menciona en una de sus publicaciones que esto se produce con un filtrado menor a 60/ml/min/m²⁸, correspondiente al estadio 3.

Los resultados del presente estudio mostraron una elevación de la PTH a partir de un filtrado glomerular igual o inferior a 75ml/min/m², el mismo que se corresponde a un estadio 2; la diferencia con el estudio europeo quizá se deba a características de tipo étnico de las poblaciones estudiadas.

A pesar de los valores atípicos de PTH encontrados en el presente estudio, el comportamiento de la hormona sérica muestra una relación inversamente proporcional en relación al filtrado glomerular (CC -0.34 p<0.0001), concordando con otros estudios realizados⁹⁻¹²⁻¹⁵.

Se ha documentado que el fósforo muestra una elevación importante con un filtrado glomerular inferior a 30ml/min/m²⁵; en el presente estudio se observó hiperfosfatemia a partir de un filtrado menor a 46ml/min/m², lo cual muestra una alteración más precoz en la población estudiada.

En el estudio se observa el mantenimiento de valores de calcio dentro de los parámetros normales de esta variable lo cual tiene concordancia con la bibliografía, y se explica por el proceso fisiopatológico ya detallado.

CONCLUSIÓN

Se concluye que, en la población estudiada, a partir de un filtrado glomerular igual o inferior a 75ml/min/m² la PTH sérica sobrepasa el valor normal.

Se observa una hiperfosfatemia a partir de un filtrado menor a 46ml/min/m². Los valores de calcio se mantienen dentro de la normalidad.

Por lo tanto se recomienda un tamizaje con pruebas para HPTS a partir del grado 2 en el HJCA, lugar del estudio; además se debe hacer hincapié en la prevención del avance de la enfermedad cuando los pacientes se encuentren en el estadio 1.

Se necesitan estudios que evalúen el comportamiento de la PTH desde el grado inicial de la insuficiencia renal crónica.

Los resultados presentados en esta oportunidad pueden servir de base para futuras investigaciones en cuanto a insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario.

REFERENCIAS

1. Tenorio, C. Galeano, N. Rodríguez, Liaño. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *NefroPlus* 2010;3(2):16-32.
2. Cabrera, S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología*. Volumen 24. Suplemento N° 6 • 2004
3. Lorenzo, O. Ruiz, M. Esbrit, P. Angiotensin II Increases Parathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP) and the Type 1 PTH/PTHrP Receptor in the Kidney. *J Am SocNephrol* 13: 1595–1607, 2002.
4. Claus P. Schmitt, Huber, Daniela. Mehls, O. Altered Instantaneous and Calcium-Modulated Oscillatory PTH Secretion Patterns in Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *J Am SocNephrol* 9: 1832-1844. 1998.
5. Rozas O, V. Desórdenes del metabolismo Óseo-mineral, Vol. 50 Enero - Marzo 2011.
6. Bas, E. Aguilera, T. Estepa, J. The influence of the progression of secondary hyperparathyroidism on the set point of the parathyroid hormone-calcium curve. *Journal of Endocrinology* 184: 241-247, 2005.
7. Tonelli M, Pannu N, Manss B, Oral Phosphate Binders in Patients with Kidney Failure, *n engl j med* 362;14 april 8, 2010.
8. Andrew F. Stewart, Translational Implications of the Parathyroid Calcium Receptor, *n engl j med* 351;4, july22, 2004 .
9. Block, Geoffrey, Martin, Kevin, Stewart A. Turner Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis. *n engl j med* 350;15 april 8, 2004.
10. Gómez C. Ana, Muñana A. Estefania, Jimenez R. Concepción: *Insuficiencia Renal Crónica. En: Tratado de Geriátria para Residentes*, 637-647, 2004.
11. Rodriguez, M. Nemeth, E. Martin, D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 288: F253–F264, 2005.

12. Carling, T. Rastad, J. Szabo, E. Reduced Parathyroid Vitamin D Receptor Messenger Ribonucleic Acid Levels in Primary and Secondary Hyperparathyroidism. *Journal of Endocrinology & Metabolism* vol. 85 no. 5: 2000-2003, May 1 2000.
13. Nikodimopoulou, M. Liakos, S. Secondary hyperparathyroidism and target organs in chronic kidney disease. *Quarterly Medical Journal*, 15: 33-38, 2011.
14. Chi-yuan Hsu, M.Sc. FGF-23 and Outcomes Research — When Physiology Meets Epidemiology. *N Engl J Med* 359;6, August 7, 2008.
15. Hanna, A. Henrich, W. Stage IV Chronic Kidney Disease, *N Engl J Med* 362:56-65, January 7, 2010.
16. Gutiérrez, O. Mannstadt, M. Isakova, T. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis, *N Engl J Med* 359:584-92, August 7, 2008.
17. Torregros, J. Bove, J, Cannata, A. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica, *Nefrologia* 2011;31(Suppl.1):3-32.